AUS DEM PHARMAZEUTISCHEN INSTITUT

# ZUR KENNTNIS PHARMAZEUTISCHER GUAJAKOL-PRÄPARATE

---

## INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

BEI DER HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER SCHLESISCHEN

FRIEDRICH-WILHELM-UNIVERSITÄT

ZU BRESLAU

VORGELEGT VON

**AGATHE VON BRIXEN**

AUS BEUTHEN O.-S.

PROMOTION:

BRESLAU 1925

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Philosophischen Fakultät der Schles. Friedrich-Wilhelm-Universität zu Breslau

Referent: Professor Dr. E. Rupp

---

Rigorosum: 3. März 1926

R. UNIV BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINER LIEBEN MUTTER

in herzlicher Dankbarkeit gewidmet.

# Zur Kenntnis pharmazeutischer Guajakol-Präparate

von

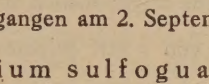
**Agathe v. Brixen.**

(Aus dem Pharmazeutischen Universitätsinstitut Breslau.)

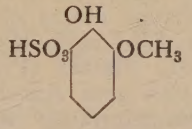
Eingegangen am 2. September 1926.

## I. Kalium sulfoguajacolicum.

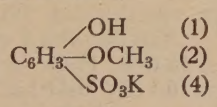
Im Ergänzungsbuch IV zum Deutschen Arzneibuch ist dem Artikel „Kalium sulfoguajacolicum" die Formel

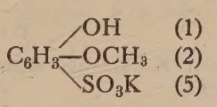


beigestellt. Hiernach müßte das medizinisch verwertete Präparat das einheitliche neutrale Kaliumsalz der vizinalen Guajakolsulfosäure

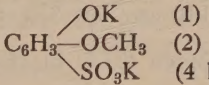


sein. Nach einer 20 Jahre zurückliegenden Untersuchung von A. Rising[1]) ist diese Guajakolsulfosäure in den üblichen Handelspräparaten (Thiokol, usw.) überhaupt nicht enthalten; sie bestehen vielmehr in der Hauptsache aus dem neutralen Salze der 4- und der 5-Guajakolsulfosäure,





neben einem Gehalt an basischen Salzen derselben Sulfosäuren, d. h. Salzen, in denen teilweise auch das Wasserstoffatom der freien Hydroxylgruppen durch Kalium ersetzt ist:



Dies gab uns Veranlassung, die Zusammensetzung der gegenwärtigen Haupt-Handelsmarken von Kalium sulfoguajacolicum[2]) zu prüfen. Dabei zeigte sich, daß die Angaben Risings nach wie vor zu Recht bestehen. Des weiteren wurde versucht, auch das quantitative Verhältnis beider Sulfosäuren und den Gehalt an basischen Salzen zu ermitteln.

---

[1]) Berl. Ber. 39, 3685 (1906).

[2]) Als Kurzausdruck dient nachstehend (ohne speziellen Bezug auf die Marke Roche) die Bezeichnung „Thiokol".

Die Literatur enthält folgende Erkennungszeichen für 4- und 5-Guajakolsulfosäure, bzw. deren Kaliumsalze:

| 4-guajakolsulfosaures Kal. | 5-guajakolsulfosaures Kal. |
|---|---|
| Wasserfreie Prismen. | Nadeln mit $2\,H_2O$. |
| Löslichkeit 13.6 in 100. | Löslichkeit 65.8 in 100. |
| Fast unlöslich in Alkohol. | In heißem Alkohol ziemlich löslich. |

Basisches Salz sehr leicht löslich in Wasser.

| | |
|---|---|
| Salpetersäure gibt krist. Fällung von Dinitroguajakol. | Mit Salpetersäure klar bleibend. |
| Mit Bleiazetat Fällung. | Mit Bleiazetat keine Fällung. |
| Mit Bleiessig Fällung. | Mit Bleiessig Fällung. |
| Mit $FeCl_3$ rein blau. | Mit $FeCl_3$ violett. |
| Mit ammon. $CaCl_2$ Fällung. | Mit ammon. $CaCl_2$ klar. |

Zur Trennung des 4- und 5-Sulfonats in „Kalium sulfoguajacolicum" bewährte sich uns statt der im Schrifttum empfohlenen Extraktion mit starkem Alkohol besser folgende fraktionierte Kristallisation:

20 g Thiokol werden in siedendem Wasser gelöst, das Kaltkristallisat gesammelt, die Mutterlauge etwas eingedampft und wieder kalt gestellt. Es resultierten so fünf einheitliche Kristallisationen monokliner, stark lichtbrechender Platten (Prismen), die je mit etwas Wasser und hierauf mit 90%igem Alkohol abgespült wurden. Die alkalisch reagierende Endmutterlauge wird mit $n/_{10}$ Salzsäure (und Lackmuspapier) neutralisiert, zur Trockene verdampft und mit viel heißem Alkohol (90%ig) ausgezogen, wobei das durch Neutralisation der leichtest-löslichen basischen Salze gebildete Chlorkalium zurückbleibt. Das aus dem erkalteten Alkohol gewonnene Kristallisat bestand aus drusig gruppierten Kristallnadeln.

Prismen-Salz:

Ber.: K-Salz der 4-Sulfosäure: K = 16.15%; $H_2O$ = 0%.
Gef.: K[3]) = 16.1 %; $H_2O$[4]) = 0%.

Löslichkeit in Wasser 13.2%.
Soll für K-Salz der 4-Sulfosäure 13.6%.

Wässerige Lösung gibt mit Bleiazetat reichlich kristallinen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt mit $CaCl_2 + NH_3$ reichlich kristallinen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt auf Objektträger mit Salpetersäure (1.4) Nadeln von Dinitroguajakol.
Wässerige Lösung gibt mit 1 Tropfen $FeCl_3$ Blaufärbung.

Nadel-Salz:

Ber.: K-Salz der 5-Sulfosäure + $2H_2O$: K = 14 %; $H_2O$ = 12.9%.
Gef.: K = 13.95%; $H_2O$ = 12.6%.

Löslichkeit in Wasser sehr groß.
Soll für K-Salz der 5-Sulfosäure 65.8.

Wässerige Lösung gibt nur mit Bleiessig einen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid violettstichige Färbung.

---

[3]) Durch Veraschen und Abrauchen zu Sulfat ermittelt.
[4]) Durch Trocknen bei 110° C ermittelt.

Diese Monokaliumsalze reagieren gegen Lackmus ganz schwach sauer, gegen Methylorange neutral. Versetzt man deren Lösung 0.1 = 10 mit je einem Tropfen $n/_{10}$ Salzsäure und Methylorange, so erfolgt Sauerumschlag. Methylorange ist also ein geeigneter Indikator zur Bestimmung des Gehaltes an basischem Dikaliumsalz.

Nach

$$C_6H_3OK \cdot OCH_3 \cdot SO_3K + HCl = C_6H_3OH \cdot OCH_3 \cdot SO_3K + KCl$$

entsprechen 316.34 g Dikaliumsalz einem Mol. Salzsäure. 1 g des untersuchten Präparates erforderte 2.85 ccm $n/_{10}$ HCl, es enthielt somit 9.03% basisches Dikaliumsalz.

Aus dem Gesamtwassergehalt des Ausgangspräparates von 2.91% ließ sich nun weiter der Gehalt an neutralem, zwei Mol. Kristallwasser enthaltendem Kaliumsalz der 5-Sulfosäure ermitteln.

Auf die oben durch Titration gefundenen 9.8 g basisches Salz entfallen von der angegebenen Wassermenge 1.12 g. Mithin bleiben für das primäre Kaliumsalz der 5-Sulfosäure von dem Gesamtwasser 1.79 g. Diesen 1.79 g Wasser entsprechen 13.82 g primäres Kaliumsalz der 5-Sulfosäure. Zieht man in Betracht, daß durch die fraktionierte Kristallisation ca. 75% primäres Kaliumsalz der 4-Sulfosäure abgeschieden wurden, so ergibt sich für das angewandte Thiokol folgende Zusammensetzung:

ca. 75 g primäres Kaliumsalz der 4-Sulfosäure
9.02 g basisches Salz (+ $2H_2O$)
14.60 g primäres Kaliumsalz der 5-Sulfosäure (+ $2H_2O$)
98.62 g.

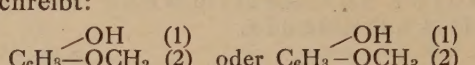
Einen weiteren Beleg, daß dieser Zusammensetzungsbefund der Wirklichkeit sehr nahe kommt, liefert die Übereinstimmung des experimentell gefundenen mit dem aus obigen Einzelkomponenten errechneten Kaliumgehalt.

Ber.: 16.59%.
Gef.: 15.91%.

Anschließend wurde eine neuerdings in den Handel kommende Marke Kalium sulfoguajacolicum, „extra leicht löslich", untersucht. Äußerlich unterschied sie sich kaum von den üblichen Marken. Das Präparat reagiert aber ausgesprochen alkalisch. 1 g hiervon erforderte 5.1 ccm $n/_{10}$ HCl bis zum Methylorangeumschlag. Das entspricht 16.13% Dikaliumsalz. Die Löslichkeit betrug 24.56% gegenüber 13.1% der gewöhnlichen Präparate. — Die Wasserlöslichkeitssteigerung dieser Handelsmarke ist also durch einen höheren Gehalt an basischem Dikaliumsalz verursacht. Als Normalware, die neutral oder höchstens schwach alkalisch auf Lackmuspapier reagieren soll, können diese „extra leicht löslichen" Sorten nicht bezeichnet werden.

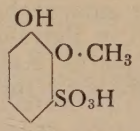
Angefügt sei, daß sich durch die Bestimmung des Kaliumgehaltes die Menge basischen Salzes nicht zu ergeben braucht, da das Mehr an Kalium durch ein fast ebenso großes Plus an Kristallwasser aufgewogen wird (K—H = 38; $2H_2O$ = 36).

Durch längeres Erhitzen wässeriger Thiokollösungen auf ca. 130° erhält man nach Rising (l. c.) als einheitliches Umlagerungsprodukt der 4- und 5-Sulfonate das feinnadelig kristallisierende Kaliumsalz einer Guajakolsulfosäure, der Rising (l. c.) die Konstitution einer Vizinalform zuschreibt:



Deren Kaliumsalz ist dadurch ausgezeichnet, daß es durch Eisenchlorid nicht blau oder violett, sondern grün gefärbt wird, und daß es mit Diazolösung nicht kuppelbar ist. —Alle Angaben Risings ließen sich durch Versuche, die wir mit derzeitigen Handelspräparaten ausführten, vollauf bestätigen.

Ob in diesem einheitlichen, gut kristallisierenden Umlagerungsprodukt das Kaliumsalz der 3- oder 6-Sulfosäure vorliegt, soll noch näher untersucht werden. Das Nichtkuppeln mit Diazolösungen macht es wahrscheinlich, daß es sich um 3-Sulfosäure



handelt (sterische Hinderung). — Erst in diesem Produkt, nicht in den direkten Guajakolsulfierungsprodukten, liegt also ein Vizinal-Guajakolsulfonat vor, das der hinfälligen Forderung des Ergänzungsbuches IV entspräche.

Nachsatz: Im nunmehr vorliegenden Entwurf zum DAB. 6 ist Kalium sulfoguajacolicum als Gemisch von 4- und 5-Sulfonat

bezeichnet, dessen wässerige Lösung Lackmuspapier „schwach bläut". Da genannte Sulfonate Lackmuspapier eher röten als bläuen, ist also stillschweigend ein geringer Gehalt an basischem Salz zugelassen. — Dessen quantitative Begrenzung würde sich nach Obigem sehr einfach gestaltet haben.

## II. Zur Herstellung zuckerhaltiger Thiokollösungen.

Nach Vorbild von Sirolin „Roche" sind mit Pomeranzenextrakt gewürzte Sulfoguajakolsirupe zu einer vielgebrauchten pharmazeutischen Zubereitung geworden. Dazu ist dem Praktiker wohlbekannt, daß diese Präparate beim Lagern unter Umständen kristalline Abscheidungen zeigen, die, wie besonders hervorgehoben sei, eine erhebliche Schwächung an wirksamer Substanz bedeuten.

Erfahrungsgemäß macht sich die Erscheinung besonders dann bemerkbar, wenn der thiokolhaltige Sirup höherer Temperatur ausgesetzt wurde. Daher drängt z. B. die Vorschrift ostdeutscher Apotheker für

„Guakalin“[5]), auf das Innehalten einer Temperatur von unterhalb 50° bei Lösung des guajakolsulfosauren Kaliums (7%) in Zuckersaft. Hierzu gibt die Vorschrift von 1916 die Begründung: „Die Temperatur des Saftes darf 50% nicht übersteigen, da sich andernfalls ein schwerlösliches Salz bildet, welches auskristallisiert.“

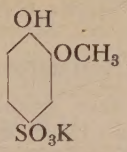
Die Natur und tiefere Ursache der Abscheidung sind bislang ungeklärt. Sie erhellten aus Selbstbereitungen, wobei das Thiokol teils in 45° warmem Sirup gelöst, teils drei Minuten damit aufgekocht wurde. Nach Erkalten erfolgte sodann die Aromatisierung mit vorgeschriebenem 2.5%igen Pomeranzenfluidextrakt.

Befunde: 1. Das siedend heiß bereitete Guakalin zeigte bereits nach zwei Tagen reichliche Kristallsandabscheidung. Der Gehalt an Thiokol war um 2% zurückgegangen[6]).

2. Die nur auf 45° erwärmte Zubereitung blieb lange Zeit klar. Nach etwa 6—8wöchigem Stehen bei Zimmertemperatur traten glitzernde Kristallflitterchen auf.

3. Nicht aromatisierter Thiokolsirup blieb ausscheidungsfrei, einerlei, ob auf 50° oder kurze Zeit auf 100° erhitzt wurde. — Unsere Aufmerksamkeit war damit auf das zum Aromatisieren verwandte Pomeranzenfluidextrakt hingelenkt. Zuvor berichten wir noch über die Natur der gesammelten und gewaschenen Kristallabscheidungen: Aussehen rein weiß, geruchlos. Auf Lackmus neutral bis schwach sauer reagierend. Bei 110° kein Wasser abgebend. Kaliumgehalt 15.95%, hieraus berechneter Gehalt an $C_6H_3 . OH . OCH_3 . SO_3K$ 99.06%, jodometrischer Kontrollwert 98.92%[7]). Wasserlöslichkeit 13.45%.

Die Ausscheidungen bestehen somit aus nahezu chemisch reinem guajacol-4-sulfosaurem Kalium.




Bleiazetat und ammoniakalische Kalziumchloridlösung lieferten die charakteristischen Niederschlagserscheinungen. Auf Eisenchloridzusatz trat Blaufärbung auf. In einer Mischung von zwei Tropfen der 10%igen wässerigen Lösung mit einigen Tropfen Salpetersäure (1.4) traten alsbald mikroskopisch feine, goldgelbe Nadeln von Dinitroguajakol auf.

## III. Geeignete und ungeeignete Pomeranzenfluidextrakte.

Nach gemachter Feststellung, daß extraktlose Sirupe frei von Thiokolausscheidungen blieben, wurde zunächst geprüft, ob Pome-

[5]) Vorschriften zur Herstellung Pharm. Spezialitäten. Herausgegeben vom Syndikat Deutscher Spezialitäten-Unternehmen (1916 und 1921).

[6]) Zur kolorimetrischen Bestimmung siehe nachfolgendes Kapitel.

[7]) Nach E. Rupp, Archiv d. Pharm. 256, 192.

ranzeninhaltsstoffe, wie Hesperidin, Hesperinsäure, tannoide oder pektöse Stoffe Ursache der mißlichen Erscheinung sind. Dies war nicht der Fall. Mit kleinen Zusätzen von Tannin, Gummi u. dgl. versehene Thiokol-Zuckerlösungen blieben wochenlang klar. Schwach basische Zusätze wie Kalkwasser bewirkten in den vorschriftsmäßig gewürzten und aufgekochten Thiokolsirupen eher eine erhöhte als verminderte Haltbarkeit. Man ging hierauf zur Untersuchung der Pomeranzenfluidextrakte des Handels, deren Besonderheiten und deren mutmaßliche Bereitungsweise über. Die Befunde und Ergebnisse waren überraschend.

1. Es kursieren teils stark, teils schwach alkoholische, teils nur ganz schwach saure, teils stark gesäuerte Extrakte. — Eine Einheitlichkeit der Bereitungsweise fehlte vollkommen.

2. Konsistenz, Würzigkeit und Trockensubstanz der Extrakte waren höchst verschieden. Durch einfache Geruchs- und Geschmacksprüfung offenbarte sich z. T. eine Minderwertigkeit, bei der man über die Absatzfähigkeit betreffender Fabrikate staunt.

3. Ganz und gar untauglich und zu verwerfen sind mit Säurezusatz bereitete Extrakte. Je größer der letztere, um so mehr neigen die hiermit bereiteten Thiokolsirupe zur Ausscheidung von guajakol-4-sulfosaurem Kalium. — Durch den Säuregehalt wird das in allen Thiokolpräparaten enthaltene sehr leicht lösliche basische Dikaliumsalz mehr oder minder zu schwerer löslichem, neutralem Kaliumsalz

| | Selbstbereitung OA | Selbstbereitung EB | Handelsmarke H | Handelsmarke CL |
|---|---|---|---|---|
| Geruch | stark n. C.Aur. | stark n. C.Aur. | brenzlig | n. Cort. Aur. |
| Geschmack | bitteraromat. | bitteraromat. | bitter u. sauer | bitter, etwas säuerlich |
| Trockenrückstand | 23.2 % | 15.56 % | 42.5 % | 32.03 % |
| Asche | 0.6 % | 1.33 % | 1.7 % rostgelb | 1.5 % |
| Löslichkeit in Wasser | nicht klar löslich | starke Ausfällung | klar | klar |
| in Sirup | klar | klar in kleiner Menge | klar | klar |
| in Spiritus | wenig | klar | unlöslich | wenig |
| Alkohol-Gehalt | 36.88 %V. | 60.12 % | 31.7 % | 40.5 % |
| $^{n}/_{10}$ NaOH für 100 ccm | 1.4 ccm | 0.81 ccm | 7.13 ccm! | 2.85 ccm |
| Viskosität[8]) | 136 Tropfen | 123 Tropfen | 67 Tropfen | 130 Tropfen |

[8]) In Englers Viskosimeter; Tropfenzahl in 1 Min. bei 20°.

abgestumpft und dessen Löslichkeitsgrenze — zumal in 7% Thiokol enthaltenden Sirupen — u. U. überschritten.

Zum Beleg des Gesagten seien die Erfahrungen an zwei Pomeranzenfluidextrakten des Handels (H und CL) und an zwei nach Vorschrift des Ergänzungsbuches IV (EB), sowie obengenannten Manuals (OA) selbstbereiteten Extrakten angefügt.

Das Handelspräparat H ist in jeder Beziehung unqualifizierbar. Der lediglich brenzlige Geruch deutet auf Überhitzung. Die abnorme Viskosität und Trockensubstanzmenge spiegelt sich wieder in einer schleimig dicklichen Konsistenz des Präparates und deutet auf einen ungewöhnlichen Gehalt an kohlenhydratischen Ballaststoffen aus Schalenparenchym, die der niedrige Alkoholzusatz nicht zurückzuhalten vermag. Ganz unnatürlich ist die hohe Azidität, wobei noch zu bemerken, daß der Säurezusatz z. T. aus Ameisensäure (als Konservierungsmittel?) bestand. Aus dem Wasserdampfdestillat des Extraktes waren durch die Sublimatprobe wägbare Kalomelmengen abscheidbar.

Mit diesem sauren Extrakt waren sedimentfrei bleibende 7%ige Thiokolsirupe überhaupt nicht zu gewinnen.

Die Handelsmarke CL mit nur wenig übernormalem Säuregehalt lieferte würzig schmeckende Sirupe, die, bei 50° und 100° bereitet, klar blieben. Dieses Extrakt ist demnach ein gediegenes und wohlgeeignetes Präparat.

Mit den üblichen 2.5% selbstbereiteten Pomeranzenextrakts EB gewürzter Thiokolsirup war trübschleierig und filtrationsbedürftig. Direkt klar war der Sirup nur bei Verminderung des Extraktzusatzes auf etwa 1%. Das erklärt sich durch den hohen Gehalt an Alkohol (60%) und entsprechenden Mehrgehalt an ätherischem Öl und nicht wasserlöslichen Auszugsstoffen. Bei Würzung von Thiokolsirupen mit diesem hocharomatischen EB-Pomeranzenextrakt beschränkt man sich also zweckmäßigerweise auf einen 1%igen Zusatz.

Es ist nicht nur nutzlos, dem Sirup einen Überschuß an Extraktstoffen einzuverleiben, der nachher wieder herausgeklärt werden muß, sondern es wird dadurch auch die Thiokollöslichkeit herabgesetzt. Ein mit 2.5% EB-Extrakt gewürzter und auf 100° C. erhitzter Thiokolsirup (7%) zeigte nach kurzer Zeit Kristallabscheidung. Die Aurantia-Extraktivstoffe — darunter besonders das ätherische Öl — sind wohl alkaliempfindlich. Beim Überhitzen wird also basisches Guajakolsulfonat abgestumpft und ähnlich wie durch Sauerextrakt Monokaliumsulfonat ausgeschieden.

Im Pomeranzenextrakt OA entspricht dem schwächeren Alkoholgehalt ein geringerer Gehalt an ätherischem Öl u. dgl., daher trübt es sich mit Wasser, löst sich aber in Sirup 2.5%ig klar auf. Die betreffende Manualvorschrift kann deshalb als ein geschickter Ausweg zur Herstellung eines speziell für Thiokolsirupe geeigneten Pomeranzenextraktes bezeichnet werden. Damit bereiteter Thiokolsirup (Thiokol 7%, Extrakt 2.5%) war klar und blieb dauernd abscheidungsfrei, einerlei, ob die Lösungstemperatur von 50° eingehalten oder überschritten wurde.

„Sirolin Roche", das Nachahmungsvorbild aller Sulfoguajakolsirupe, enthält 6.5%, nicht 7% Thiokol. Hierin scheint uns eine

weise und empfehlenswerte Beschränkung zu liegen. 7%ige Sirupe liegen an der Labilitätsgrenze. Die Verschiedenheit der Handels-Pomeranzenextrakte ist der Ausdruck empirischen Tastens nach Abhilfe.

Neues Perkolator-Modell: Wie bekannt, stellen die „Glaswerke Schott u. Gen. in Jena" seit einigen Jahren poröse Sinterglas-Platten her, die sich in allerlei Filtergeräte für analytische und präparative Zwecke einschmelzen lassen. Bei Herstellung obiger Fluidextrakte wurde zur Erprobung dieses neuartige Material als Sieb- und Watte-Ersatz benutzt. Die vom Schottwerk nach unserer Zeichnung angefertigte und freundlichst überlassene Vorrichtung besteht aus einer ca. 10 cm weiten und 15 cm langen Glasröhre, die gleich einem walzenförmigen Scheidetrichter sich unten zu einer kurzen 6—8 mm weiten Hahnröhre verengt. Dicht über der Verengungsstelle ist die 3 mm dicke Sinterplatte (weitporige Sorte) eingeschmolzen. Das vorschriftsmäßig durchfeuchtete Grobpulver wurde direkt auf die Sinterplatte gepackt und l. a. weiterbehandelt. Als Perkolatordeckel diente die übliche Stülpflasche mit Auszugsflüssigkeit. Das Perkolat tropfte blank ab. Die durch den Hahn beliebig regulierbare Tropfgeschwindigkeit war weit größer als benötigt wurde. Die Reinigung nach Gebrauch erzielt man äußerst glatt durch Gegenstrom-Spülung von der Hahnseite aus. — Das Gerät erwies sich daher als recht zweckmäßig und einfach zu handhaben. In Konusform ausgeführt, faßt der Perkolator bis zu 1 kg Auszugsgut. Als Lose-Einsatz werden die Sinterscheiben bis zu 10 cm Durchmesser mit dicht anliegendem Schliffrand hergestellt.

In Erwägung des Umstandes, daß die Untadeligkeit eines Thiokolsirups ganz wesentlich von der Qualität des verwendeten Pomeranzenextraktes abhängt, kann dessen so einfache Selbstbereitung nur angelegentlichst empfohlen werden.

## IV. Kolorimetrische Gehaltsbestimmung von Thiokolsirupen u. dgl.

Die übliche Bestimmung von Alkalisulfonaten durch Veraschung und Wägung des hinterbleibenden Alkalisulfats blieb bei der Suche nach einer Wertung für Thiokolzubereitungen vornweg außer Betracht. Sie ist höchst umständlich und ein geringer Schutz gegen Präparate, die durch Kaliumsulfatzusatz analysenfest frisiert sind.

Auch eine Isolierung des Thiokols zur jod-merkurimetrischen Bestimmung[9]) schien zu umständlich. Dagegen war zu erwarten, daß in einem bis zur annähernden Farblosigkeit verdünnten Sirup der Thiokolgehalt durch eine besonders empfindliche Farbreaktion kolorimetrisch faßbar ist. Hierzu lag nahe die Kuppelung des phe-

[9]) Jetzt zur Titration von Kalium sulfoguajacolicum im DAB. 6 aufgenommen.

nolischen Thiokols zu Oxyazofarbstoffen mit diazotierten Aminen oder vielmehr mit sulfierten Diazolösungen, die doppelt sulfierte und daher leicht in Wasser lösliche Azofarbstoffe liefern mußten.

Diese Voraussetzungen bestätigten sich, und zugleich erwies sich das einfachste sulfierte Amin, die überall vorhandene *p*-Sulfanilsäure, bzw. das „Ehrlichsche Diazoreagens", als die zweckmäßigste Kuppelungsbase. Die *β*-Naphthylamin-6,8-Disulfosäure (Amido-G-Säure) liefert zwar einen leicht löslichen Farbstoff von noch tieferem Rot, ist aber eine nur selten vorhandene Substanz. Die hergestellten Kombinationen mit Phenylendiamin, *o*- und *p*-Toluidin, *m*-Xylidin erwiesen sich teils durch ihre geringere Wasserlöslichkeit, teils durch ihr stark braunstichiges Rot als weniger geeignet.

Zur Darstellung der gut kristallisierenden Azokörper wurden die Amine in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit diazotiert, dann mit der Thiokollösung versetzt und ammoniakalisch gemacht. Aus den tieffarbigen Lösungen schieden sich dann teils beim Stehen nach Erwärmen, teils beim Aussalzen die Azokörper aus. Sie sind aus heißem Wasser umlösbar. Die Diazotierung der Sulfanilsäure wurde durch Salpetrigsäuregas (aus $As_2O_3 + HNO_3$) ausgeführt, da sich der äußerst leicht lösliche Farbstoff aus dem so gewonnenen salzfreien Reaktionsgemisch am leichtesten isolieren ließ. Einzelheiten hierzu erübrigen sich, da für vorliegenden Zweck die Trockenausbringung bedeutungslos ist. Wesentlich war jedoch die Ermittelung, ob die Thiokolkomponenten (Guajakol-4- und 5-Sulfonat) gleich leicht kuppeln und die Farbtöne beider Azokörper.

$$NH_4SO_3 \cdot C_6H_4 \cdot N = N \cdot C_6H_2 \begin{cases} OH & 1) \\ OCH_3 & 2) \\ SO_3K & 4 \text{ bzw. } 5) \end{cases}$$

annähernd übereinstimmen.

Um Sonderlösungen zu vermeiden, wurde die Probung den im Arzneibuch enthaltenen Reagenskonzentrationen zur Diazoreaktion in Harn angepaßt:

1. 0.5 g fein zerriebene Sulfanilsäure k a l t [10]) gelöst in 5 g Salzsäure und Wasser ad 100 ccm.

2. 0.5 g Natriumnitrit ad 100 ccm in Wasser gelöst.

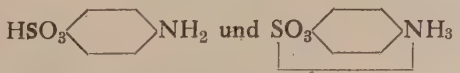
Dazu kommt als kolorimetrischer Standard

3. T h i o k o l l ö s u n g: 0.1 g in 100 ccm Wasser.

Die günstigsten in gleich starken Thiokollösungen gleich intensive Farbtöne liefernden Kombinationsbedingungen waren folgende:

---

[10]) Mit heiß bereiteter Lösung wurde bei der Diazotierung u. U. innere Farbstoffbildung, also Verkuppelung von diazotierter mit nicht diazotierter Sulfanilsäure, beobachtet. Offenbar spielen dabei Gleichgewichtsverschiedenheiten zwischen



in kalter und heißer Lösung eine Rolle.

10 ccm Sulfanilsäure, 5 ccm Natriumnitrit und 5 ccm Wasser werden gemischt und zur Diazotierung 15 Min. sich selbst überlassen. Hierauf fügt man die bis 5 mg enthaltende Thiokollösung hinzu, versetzt mit 2 ccm 10%igem Ammoniak und füllt die gleich weiten Versuchsröhren mit Wasser auf gleiche Schichthöhe an.

Der zur Kuppelung in alkalischer Lösung dienende Salmiakgeist muß empyreumafrei sein, d. h. eine wie oben bereitete Diazollösung darf sich auf Ammoniakzusatz nicht rötlich färben. (Technische Ammoniaksorten hielten diese Probe gewöhnlich nicht.) Natronlauge als Alkalisierungsmittel gab weniger prägnante Farbtöne und Farbunterschiede. Das zur Harndiazoreaktion verwendete Nitritvolum reicht zur vollständigen Diazotierung angewandter Sulfanilsäuremenge stöchiometrisch nicht aus. Es wurde daher für vorliegenden Zweck so erhöht, daß auch bei Verwendung eines Nitrits mit schwankendem Feuchtigkeitsgehalt quantitative Diazotierung erfolgen kann. — Die Sulfanilsäure- und Thiokolvergleichslösung müssen natürlich aus guten Präparaten exakt bereitet sein.

Versuchsreihe mit 0.5—5 mg Thiokol in 35 mm weiten Probierzylindern[11]) und nachträglicher Verdünnung mit Wasser auf 60 ccm = 7 cm Schichthöhe:

| | Thiokolmenge | Färbung |
|---|---|---|
| 1 | 0.5 ccm = 0,5 mg | orange |
| 2 | 1 „ = 1 „ | kräftig orange |
| 3 | 1.5 „ = 1.5 „ | stärker als 2 |
| 4 | 2 „ = 2 „ | dunkelorange |
| 5 | 2.5 „ = 2.5 „ | stärker als 4 |
| 6 | 3 „ = 3 „ | rötlichorange |
| 7 | 3.5 „ = 3.5 „ | stärker als 6 |
| 8 | 4 „ = 4 „ | weinrot |
| 9 | 4.5 „ = 4.5 „ | stärker als 8 |
| 10 | 5 „ = 5 „ | tiefrot |

Unter 0.5 mg Thiokol wurden die Farbtöne für eine befriedigende Schätzung zu flau, über 5 mg zu dunkel.

Zum azokolorimetrischen Vergleich dreier Haupt-Handelsmarken von Thiokol, bzw. guajakolsulfosaurem Kalium, dienten je 0.5, 0.75, 1.0, 1.25 und 1.5 mg der Präparate R; M; H. — Alle drei gaben in gleicher Konzentration gleiche Farbtöne.

Die durch fraktionierte Kristallisation aus Thiokol isolierten Kaliumsalze der Guajakol-4- und 5-Sulfosäure (s. o.) ließen beim

[11]) Besonders geeignet zur „Aufsicht", aber nicht notwendig sind Zylinder mit flachem Boden. Auch farblose 60—75-ccm-Arzneigläser gleicher Weite sind brauchbar.

selben Vergleich eine ganz geringe Farbenverschiedenheit erkennen[12]). Bei Mischungen beider Isomeren, wie das bei den Handelspräparaten der Fall ist, verwischt sich die minimale Differenz.

Auf Grund der so gesicherten Grundlagen für eine einfache kolorimetrische Schätzung des Thiokolgehaltes pharmazeutischer Zubereitungen ergibt sich folgende

### Prüfung von Sirupus Kalii sulfoguajacolici (Sirolin, Guakalin u. dgl.).

3 g Sirup löst man zu 100 ccm Wasser auf.

In vier weite Reagierröhren mißt man je 10 ccm Sulfanilsäure, 5 ccm Wasser und 5 ccm Nitrit (0.5%ig), (oder mit Weglassung des Wassers 10 ccm Nitritlösung 0.25%ig) und schwenkt um. Nach 15 Minuten mischt man zu

I. 1.0 ccm der Siruplösung und 2 ccm Ammoniak 10%ig.
II. 1.2 ccm Thiokollösung (1.2 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.
III. 1.5 ccm Thiokollösung (1.5 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.
IV. 1.8 ccm Thiokollösung (1.8 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.

Nun bringt man durch Zugabe von ca. 35 ccm Wasser auf gleiche Schichthöhe und vergleicht auf weißer Papierunterlage die Farbintensität der Siruprohre mit jenen der Thiokolröhren.

Bei Übereinstimmung mit Testrohr II ist der Sirup 4%ig.
Bei Übereinstimmung mit Testrohr III ist der Sirup 5%ig.
Bei Übereinstimmung mit Testrohr IV ist der Sirup 6%ig.

Wie nun nach üblicher kolorimetrischer Technik durch eine enger gezogene Versuchsreihe nötigenfalls festgestellt wird, ob ein Sirup, dessen Farbintensität beispielsweise über 4% aber unter 5% Thiokol anzeigte, um 4.3- oder 4.6- oder 4.9%ig ist, braucht nicht weiter ausgeführt zu werden.

Bei beschriebener Ausführungsweise entsprechen:

| ccm Thiokol-Testlösung: | 0.9 ccm | 1.05 | 1.2 | 1.35 | 1.5 | 1.8 | 1.95 | 2.1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| = % Thiokol i. Sirup: | 3% | 3.5% | 4% | 4.5% | 5% | 6% | 6.5% | 7% |

Minimaltest: Nur eine Vergleichsprobe erfordert natürlich die Feststellung eines vorgeschriebenen Thiokol-Mindestgehaltes. Betrachtet man einen 6%igen Sirup als Norm[13]) und fordert, daß „der Gehalt nicht weniger als 5.8% betragen darf", so mischt man in einem 50-ccm-Meßzylinder 20 ccm Sulfanilsäure mit 10 ccm Nitrit und 10 ccm Wasser. Nach 15 Minuten gießt man die

[12]) Größer scheint die Farbverschiedenheit der schwerlöslichen Kuppelungsprodukte mit Benzoldiazoniumchlorid zu sein. Jenes der 5-Sulfosäure beschreibt v. Heyden als ziegelrot, das der 4-Sulfosäure als orange. (Ch. C. Bl. II, 1467 (1907).

[13]) Dem Entwurf zum DAB. 6 entsprechend.

Diazolösung (ohne nachzuspülen) zu gleichen Teilen in zwei gleich weite Probierrohre, fügt zu I 1 ccm Siruplösung (3 = 100), zu II 1.75 ccm Thiokoltest (0.1%) und macht ammoniakalisch. — Der Farbton im Siruprohr darf nicht heller sein als im Testrohr.

**Versuchsreihen:**

1. Selbstbereiteter 7%iger Thiokolsirup: Die Azofärbung von 1 ccm war stärker als bei 2 ccm Test (d. h. 0.1%ige Thiokollösung), schwächer als bei 2.2 ccm. Farbgleichheit bei 2.1 ccm. Das entspricht 0.21 g Thiokol in 3 g Sirup = 7.0 g in 100.

2. Thiokolsirup des Handels „Guakalin", Sollgehalt 7%: Siruplösung war etwas stärker als bei 1.5 ccm Test, erheblich schwächer als bei 2 ccm Test. Farbgleichheit bei 1.6 ccm Test. Das entspricht 0.16 g Thiokol in 3 g Sirup = 5.3 g in 100.

3. Originalflasche „Sirolin" (Roche), Sollgehalt 6.5%: Die Azofärbung von 1 ccm Siruplösung war stärker als bei 1.7 ccm Test, nur wenig schwächer als bei 2 ccm Test. Farbgleichheit liegt bei 1.9 bis 2 ccm = 0.195 g Thiokol in 3 g Sirup = 6.5 g in 100. — Das Präparat entsprach also exakt der Deklaration.

4. Handelspräparat „Pulmakol". Thiokolsollgehalt 7%. Die Azofärbung von 1 ccm Siruplösung war stärker als bei 1.5 ccm Test, schwächer als bei 2 ccm. Farbgleichheit liegt zwischen 1.6—1.7 ccm. Das entspricht im Mittel 0.165 g Thiokol in 3 g Sirup = 5.5 in 100.

5. Handelspräparat „Hellsirin". Soll laut Aufschrift 0.25 g Kalium sulfoguajacolicum in 1 Kaffeelöffel enthalten. Die Azofärbung von 1 ccm war um ein geringes schwächer als bei 1.6 ccm Test, das entspricht 5—5.2% Thiokol. — Die Deklaration ist zutreffend bei Einsetzung von 5 g = 1 Kaffeelöffel voll.

Das beschriebene kolorimetrische Verfahren kann hiernach für eine praktisch ausreichend genaue Schätzung des Thiokolgehaltes in Präparaten obiger Art als brauchbar bezeichnet werden.

## V. Zur Beurteilung von Kalium sulfokreosoticum.

„Kalium sulfokreosoticum" kann nach dem Stand derzeitig bekannter, ganz oberflächlicher Erkennungsmale ebensogut als galenisches wie als chemisches Präparat oder Geheimmittel bezeichnet werden (siehe dazu E. B. 4). Diese Dürftigkeit veranlaßte uns, eine eingehende Untersuchung des wichtigen Präparates vorzubereiten. Im Anschluß an Obiges haben wir zunächst vorgefühlt, inwieweit jodmerkurimetrisch und azokolorimetrisch zwei viel gebrauchte Handelssorten übereinstimmen.

Arzneibuch-gerechtem Kreosot ist eine gewisse Gehaltskonstanz an Guajakol, Kreosol und Kresolen eigentümlich. Die Technik seiner Sulfierung und Weiterumwandlung in „Kalium sulfokreosoticum" dürfte im wesentlichen allenthalben dieselbe sein. Gleiches Ausgangsmaterial vorausgesetzt, werden also Präparate verschiedener Provenienz sich gegen obige Schätzungsprobe ziemlich

gleich verhalten. Ungleiche Kreosotsorten, z. B. offizinelle Ware einerseits, mehr oder minder entguajakolte Ware andererseits, ließen dagegen differierende Merkurierungswerte und Azofärbungen erwarten. — Die so geprobten Kreosotsulfonate M und H zeigten in der Tat beträchtliche Verschiedenheit:

1. Merkurierungsprobe: 0.2 g kreosotsulfosaures Kalium wurden nach der für Thiokol gültigen Vorschrift (l. c.) mit 0.3 g Queckbeoxyd, 2 g verdünnter Essigsäure und 15 g Wasser genau 30 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt, dann abgekühlt und mit 30—50 ccm Wasser in einen Titrierkolben übergespült, der 25 ccm $n/_{10}$ Jod und 1—1.5 g Jodkalium enthielt. Nach dem Umschwenken und 2—3 Minuten Zuwartens titrierte man das nicht in das Reaktionsschema

$$R \cdot HgCOOCH_3 + J_2 = RJ + Hg{<}^{J}_{COOCH_3}$$

eingegangene Jod mit $n/_{10}$ Thiosulfat zurück.

$^{J}/_{10}$ Verbrauch für 1 g kreosotsulfosaures Kalium H = ± 70 ccm.
$^{J}/_{10}$ Verbrauch für 1 g kreosotsulfosaures Kalium M = 54—55 ccm.
($^{J}/_{10}$ Verbrauch für 1 g guajakolsulfosaur. Kalium = 81.5 ccm).

2. Azotest: Wie oben diazotierter Sulfanilsäurelösung wurden steigende Mengen 0.1%iger Lösung von kreosotsulfosaurem Kalium zugesetzt. Die größte Farbintensität war nach 5 Minuten langer Kombinationsdauer erreicht. Der Farbton war dunkler als bei Thiokol, besonders galt das für Marke M.

| 0.1%ige Lösung | Marke H | Marke M |
|---|---|---|
| 1 ccm | orange | dunkelorange |
| 2 ccm | hellrot | intensivrot |
| 3 ccm | intensivrot | dunkelrot |

In einem mit Marke H selbstbereiteten Sulfokreosotsirup (Vorschrift Goda) fanden wir azokolorimetrisch die angewandten 10% Kalium sulfokreosoticum wieder. Praktisch ist jedoch der Azotest zur Gehaltsschätzung von Sulfokreosotsirupen unbrauchbar, da als Vergleichssubstanz immer die Marke Kalium sulfokreosoticum erforderlich wäre, aus der der Sirup bereitet ist.

Die weitere Untersuchung soll zeigen, ob Kreosol als höheres Homologes des Guajakols, allgemein-koloristischer Erfahrung entsprechend, den tiefer nuancierten Azofarbstoff liefert und die Merkurierung durch sterischen Einfluß der weiteren Methylgruppe gebremst wird, so daß sich guajakolreiches Kalium sulfokreosoticum von kreosolreichem durch den Azotest und Jodquecksilbertiter unterscheiden läßt.

Nachträglicher Zusatz: Im Entwurf zum DAB. 6 ist vorgesehen:

1. Extractum Aurantii fluidum, hergestellt durch Reperkolation mit verdünntem Weingeist.

2. Sirupus Kalii sulfoguajacolici mit 6% Salz, 3% Pomeranzenextrakt und 5% Weingeist.

Die Lösung des Salzes erfolgt „durch Erwärmen".

Damit ist oben befürworteter Herabsetzung des Thiokolgehaltes entsprochen und eine bindende Vorschrift für Pomeranzenextrakt gegeben. Es gleicht dem des Ergänzungsbuches, ist also reich an ätherischem Öl und alkoholischen Auszugsstoffen. — Die Würzung des Sirups mit 3% dieses Extraktes erscheint uns daher recht hoch gegriffen.

Am 26. August 1887 wurde ich zu Gottesberg, Kreis Waldenburg, geboren. Ich besuchte die höhere Mädchenschule in Beuthen (Ob.-Schl.). Im März 1907 bestand ich das Lehrerinnenexamen für höhere Mädchenschulen auf dem Seminar zu Kattowitz, worauf ich 4½ Jahre im Schuldienst tätig war. Oktober 1912 erlangte ich am Realgymnasium zum Zwinger in Breslau die Reife für Prima und wandte mich der Apothekerlaufbahn zu. Nach den vorgeschriebenen Lehr- und Konditionsjahren bezog ich 1916 die Universität Breslau, wo ich 1918 die wissenschaftliche Prüfung für Apotheker ablegte. Nach erlangter Approbation arbeitete ich etwa drei Vierteljahre im Chemischen Untersuchungsamt, Breslau, als Volontär-Assistentin. Seit April 1922 bin ich als Assistentin am Pharmazeutischen Institut, Breslau, tätig. 1923 legte ich das Staatsexamen als Nahrungsmittelchemiker ab. 1925 holte ich das Abiturium nach.

An der Breslauer Universität waren meine Lehrer die Herren Geheimrat Prof. Dr. Gadamer, Prof. Dr. E. Rupp, Geheimrat Prof. Dr. Pax, Geheimrat Pof. Dr. Lummer, Prof. Dr. Herz, Prof. Dr Reiche, Prof. Dr. Ehrlich, Dr. v. Lingelsheim. Ihnen allen spreche ich meinen besten Dank aus.

Besonders aber danke ich aufrichtig Herrn Prof. Dr. E. Rupp für die Anregung zu dieser Arbeit, für die ständige Leitung und Unterstützung bei der Ausführung meiner Untersuchungen.